

THÈSE

POUR LE

249

Doctorat de l'Université de Paris

(Diplôme Universitaire)

PAR

Samuel WEINTRAUB

Né le 14 Novembre 1912, à Gorlice (Pologne)

Contribution à l'étude
des
accidents médicamenteux
(Acide acétyl-salicylique)

Président : M. TANON, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1939

THÈSE

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(Diplôme Universitaire)

PAR

Samuel WEINTRAUB

Né le 14 Novembre 1912, à Gorlice (Pologne)

**Contribution à l'étude
des
accidents médicamenteux
(Acide acétyl-salicylique)**

Président : M. TANON, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1939



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale.	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAÎTRE.
Clinique propédeutique.	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
Clinique cardiologie.	MATHIEU.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	CROUZON.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	M ^{me} J. LÉVY	Pharmacologie.
BULLIARD	Histologie.	LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie.
CATHALA	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
FEY	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
GASTINEL	Bactériologie.	PORTES	Obstétrique.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	RENARD	Ophthalmologie.
GAYET	Physiologie.	RICHET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	SANNIÉ	Chimie biologique.
GIROUD	Histologie.	SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TROISIÈRE	Pathologie expérimentale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUÉJOUL	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.		

**IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.**

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . .		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT. . . .	
CHABROL. . . .		GATELLIER. . .	
DONZELOT. . . .		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VAL-			
LERY-RADOT.			
SÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	} Clinique obstétricale.		
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUFFE.	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

A MON PERE

A MA MERE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Conseiller technique du Ministère de la Santé Publique

Inspecteur Général des Services Techniques d'Hygiène
à la Préfecture de la Seine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine
de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ A. SEZARY

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR E. LESNE

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Trousseau

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHERY

MONSIEUR LE DOCTEUR E. LESNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. SEZARY

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MARION

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. CLAUDE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEMAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. TERRIEN

INTRODUCTION

Comme tous les médicaments actifs, l'*acide acétyl salicylique* (*aspirine*) a vu le domaine de son application s'étendre démesurément. Son innocuité était généralement admise au début. Les accidents existent cependant, et l'abus du médicament a pu les rendre assez fréquents, pour qu'en certains pays on ait envisagé récemment la *réglementation de son commerce*, rangeant l'aspirine parmi les toxiques.

Dans les lignes qui suivent, nous nous proposons de décrire les accidents dus à son emploi.

Ce travail, qui nous a été suggéré par notre Maître, M. le Professeur Agrégé A. Sézary, comportera les parties suivantes :

Etude historique, physico-chimique et physiologique de l'aspirine :

- I. La médication salicylée avant l'aspirine.
- II. L'aspirine.
- III. Posologie et indications thérapeutiques.
- IV. Etude physico-chimique.
- V. Dérivés et succédanés de l'aspirine.
- VI. Etude physiologique.

Toxicité de l'aspirine :

- I. Etude expérimentale.
- II. Action toxique chez l'homme.
- III. Troubles de l'action secondaire.

Hypersensibilité à l'acide acétyl salicylique (aspirine) :

- I. Etude générale.
- II. Types de réactions.
- III. Diagnostic.
- IV. Traitement.
- V. Pathogénie.

Conclusion.

ETUDE HISTORIQUE, PHYSICO-CHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DE L'ASPIRINE

La médication salicylée est partie d'un produit complexe, l'*écorce de saule*, pour arriver à un corps bien défini, l'acide salicylique, en passant par la salicyline glucoside dédoublable en glucose et saligénine ou alcool salicylique.

Puis, comme l'acide salicylique présentait de multiples inconvénients, les « constructeurs », guidés par le hasard ou par les données encore vagues de la pharmacodynamie, ont étudié différents dérivés obtenus en saturant :

1° La fonction acide;

2° La fonction phénolique de cet acide.

L'aspirine, ou éther acétique de l'acide salicylique, est le plus connu des principes médicamenteux obtenus dans la deuxième série d'essai.

Après un résumé historique de la médication salicylée nous étudierons l'aspirine.

I. — LA MÉDICATION SALICYLÉE AVANT L'ASPIRINE.

1° L'ÉCORCE DE SAULE (*salix alba*), déjà citée comme médicament par Pline, a été recommandée dans le traitement des fièvres (intermittentes ou non) par Haller, Stones, qui a prescrit l'écorce desséchée et pulvérisée, Günz, Bromer, Mounier, etc... et dans le traitement de la goutte par Deider, qui lui a reconnu la propriété de « fondre les tumeurs au genou ».

2° LA SALICYLINE, glucoside de formule $C^{13}H^{18}O^7$, a été extraite de l'écorce de saule par Fontana de Vérone, en 1825, puis en France par Leroux en 1830; elle a été employée dès 1825 par les médecins de Vérone dans le traitement des fièvres intermittentes et les médecins français l'ont prescrite dès 1831.

3° L'ACIDE SALICYLIQUE a été découvert en 1838, en oxydant la salicyline. Bertagnini a fait, en 1855, les premiers essais thérapeutiques de ce produit, puis Busset (1874) et Reiss (1875) ont montré son intérêt dans le traitement de la fièvre typhoïde. Mais ce sont surtout Stricker (1876), G. Sée (1877), Dujardin-Beaumetz et Lépine, qui ont signalé son action spécifique dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu.

Comme l'acide salicylique était irritant et peu soluble, les chimistes ont préparé rapidement de nombreux dérivés de cet acide (sels de soude, de lithine, de bismuth, salol, salicylate de méthyl, etc...) dont les propriétés pharmacologiques ont été étudiées avec soin.

Le salicylate de soude est le plus important des dérivés

ainsi obtenus; malheureusement de nombreux accidents ont marqué ses débuts dans la thérapeutique (troubles nerveux, accidents cardiaques, congestion du foie avec ictère, hématurie, etc...).

Les nombreuses études faites sur ce sujet, études résumées par Martinet, ont montré que le salicylate de soude était une drogue merveilleuse mais qu'il fallait savoir l'administrer.

II. — L'ASPIRINE.

L'apparition dans la thérapeutique *de l'aspirine ou éther acétique de l'acide salicylique* fut saluée comme un événement d'importance.

Reconnue dès 1853 par Gérhardt, l'aspirine a été étudiée sérieusement par Krant en 1889 et présentée au monde médical comme succédané de l'acide salicylique et des salicylates par Dreser et Wohlgemuth en Allemagne, par Filippi en Italie et par Floeckinger aux Etats-Unis.

Bientôt après, elle passa dans le domaine de la clinique grâce à plusieurs travaux parus à l'étranger. Parmi eux, nous devons citer ceux de Wohlgemuth et Withauer, de Grawitz, de Weil et de Liesau en Allemagne; ceux de Lengyel et de Ketly en Autriche; ceux de Serrate en Espagne. Par une communication, faite en 1900 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Renon et Latron la firent connaître en France.

Par la suite, l'aspirine a été spécialisée sous de nombreuses dénominations de fantaisie : acétosaline, salacétine, acétysal, alétodine, salétine, xaxa, etc...

1° LES AVANTAGES SUR LE SALICYLATE. — a) *Action moindre sur l'estomac.* — L'acide acétyl salicylique ne se décompose que très lentement dans l'estomac; sa dissociation est au contraire rapide dans l'intestin, milieu alcalin. D'après Pitini, l'aspirine y serait transformée en partie en salicylate et acétate de soude « sous l'influence des alcalis et des enzymes », tandis qu'une portion importante (parfois égale à la moitié de la dose ingérée) est absorbée *en nature* par la muqueuse et se retrouve intacte dans l'urine, fait qui explique les propriétés thérapeutiques spéciales de l'aspirine.

b) *Elimination plus lente.* — D'après Filippi, l'aspirine s'élimine plus lentement que le salicylate de soude, aussi bien par les urines que dans les liquides des articulations, la synovie par exemple, qui en reçoit plus que de salicylate de soude.

c) *Action antipyrétique marquée.* — S. Bondi ayant traité des typhiques avec des doses de 0 gr. 25 d'aspirine a constaté de forts *abaissements* de température qui ne se produisaient pas avec l'acide salicylique, la diaspirine, et était nulle ou peu sensible avec des doses égales de salicylate de soude.

De même, Roch a montré que dans la fièvre de phtisique 2 à 3 grammes de salicylate de soude donnent des résultats douteux, tandis que 0 gr. 5 à 1 gr. d'*aspirine* déterminent *un abaissement notable* de la température pendant deux ou trois heures.

2° LES INCONVÉNIENTS. — En plus de sa faible solubilité dans l'eau, l'aspirine possède de nombreux inconvénients dus, soit à ses incompatibilités, soit à ses propriétés thérapeutiques particulières.

a) *Incompatibilités.* — Il y a lieu d'être très prudent dans la préparation des médicaments complexes (comprimés et cachets par exemple) renfermant l'aspirine.

En plus de l'eau qui décompose rapidement cet éther en acide acétique et acide salicylique, ce qui impose l'exclusion dans ces formules de tous les produits attirant facilement l'humidité, *l'aspirine est incompatible* à sec avec un grand nombre de principes médicamenteux, par exemple :

1° Le bicarbonate de soude. — E. Rousseau a montré en effet que le mélange :

<i>Aspirine</i>	1 gr.
<i>Bicarbonate de soude</i>	2 gr.

même en tube sec obturé par du coton se transformait après 24 heures en une masse pâteuse avec production d'acétate et de salicylate de soude, cette décomposition était activée par la chaleur et l'humidité.

2° Les sels de fer (Martindale).

3° L'hexaméthylène-tétramine. — Robinson a prétendu qu'il n'y avait pas d'incompatibilité entre l'urotropine et l'aspirine, et qu'il était possible de donner ce mélange sous forme de capsule; il n'y a pas lieu, dit-il, de les mélanger intimement, mais de les mélanger doucement avant remplissage de ces capsules.

Une expérience récente faite sur un mélange à parties égales de deux produits bien secs, placés dans un flacon également bien sec, a permis de constater une réaction très nette entre ces deux médicaments. Après un mois, on a obtenu un produit encore solide mais possédant déjà une odeur formolée caractéristique, après trois mois une masse pâteuse jaune pâle possédant une très forte odeur de formol.

4° La magnésie. — Laval et Griffith ont reconnu que le mélange :

<i>Magnésie lourde</i>	10 gr.
<i>Salol</i>	5 gr.
<i>Aspirine</i>	5 gr.

au contact d'une trace d'humidité devenait par une réaction complexe de l'acétate de magnésie, du salicylate de magnésie, du phénol, etc...

L'emploi des produits purs, la conservation dans une atmosphère sèche assurent cependant à ce mélange une conservation de quelques jours, mais il est imprudent d'employer des formules de ce genre pour la préparation de comprimés qui sont destinés à une conservation illimitée.

5° Pyramidon (Bouvet). — Le mélange à parties égales de pyramidon et d'aspirine fait au mortier se conserve bien à l'air pendant plusieurs semaines; à l'étuve, au bout du même temps, il commence à s'humidifier et présente une légère odeur acétique. Conservé pendant cinq ans dans un tube fermé, il a donné un liquide jaune visqueux possédant une forte odeur acétique.

6° Quinine (*The Prescriber*, juin 1916, p. 136). — Le mélange de sulfate de quinine et d'aspirine donnerait un composé toxique, la quinotoxine isomère de la quinine agissant comme la digitoxine. De plus, ce journal annonce qu'un mélange :

<i>Aspirine</i>	5 gr.
<i>Sulfate de quinine</i>	5 gr.

se liquéfie rapidement, donnant un liquide d'une forte odeur acétique.

b) *Phénomènes d'intolérance*. — Dès 1902, Hirschberg a observé après l'usage de l'aspirine une violente poussée d'urticaire à la tête et à la nuque. Thiene a signalé

des hémorragies chez les phtisiques après ingestion d'aspirine. Dietz, Ebersson et Thomson ont décrit toute une série de phénomènes d'intoxication par l'aspirine, que nous analyserons en détail dans un des chapitres suivants.

III. — POSOLOGIE ET INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

1° POSOLOGIE. — L'aspirine se formule en *comprimés* ou en *cachets* de 0 gr. 50 et à la dose de 1 à 3 grammes par jour (dose maxima en une fois 1 gr., en 24 heures 6 gr.).

Il est souvent nécessaire d'absorber deux comprimés à la fois pour obtenir un effet suffisant, en tout cas, chez les fébricitants, il est préférable de prescrire des doses fractionnées de 0 gr. 25 à 0 gr. 50. On associe souvent l'aspirine aux autres antipyrétiques, aux hypnotiques et à la caféine qui augmentent l'action analgésique et diminuent l'action légèrement dépressive que le médicament exerce à dose forte sur le myocarde.

2° INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES. — a) *Maladies infectieuses*. — On prescrit l'aspirine contre la fièvre, la céphalée et la courbature qui les accompagnent, principalement dans la grippe et le coryza. A noter l'action spéciale que le médicament possède dans le rhumatisme articulaire aigu et qu'il doit à son radical salicyl.

b) *Affections douloureuses*. — C'est toute la gamme des *algies* qui bénéficient de l'action de l'aspirine, depuis la sciatique et le lumbago, la migraine et les maux de dents, le tabès et le cancer, jusqu'aux douleurs articulaires de divers rhumatismes et de la goutte.

c) *Affections diverses.* — La cystite, la dysenterie douloureuse, l'angine de poitrine, l'asthme, la toux, la chorée et même le prurit sont calmés dans certains cas par le médicament. K. V. Norden et Williamson ont employé l'aspirine à la dose de 1 à 3 gr. par jour dans le diabète et ont constaté, sauf dans les cas graves, une notable diminution du glucose.

IV. — ÉTUDE PHYSICO-CHIMIQUE.

Sous le terme d'*aspirine*, on désigne l'*éther acétique de l'acide salicylique*. Cette substance s'obtient en faisant agir l'anhydride acétique sur l'acide salicylique. L'acide salicylique est un acide aromatique possédant à la fois la propriété acide et la propriété phénolique. Il a pour formule $C^6H^4 \begin{smallmatrix} \text{COOH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ dans laquelle COOH représente la fonction acide et OH représente la fonction phénolique.

Si l'on substitue à l'H de la fonction phénolique le radical acétyl $COCH^3$, on obtient la formule de l'acide acétyl salicylique: $C^6H^4 \begin{smallmatrix} \text{OCOCH}^3 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$

1° CARACTÈRES GÉNÉRAUX. — L'acide acétyl salicylique ou aspirine forme de petits cristaux blancs, prismatiques, d'aspect soyeux, onctueux au toucher.

En ce qui concerne *le point de fusion*, il y a contradiction dans les données publiées. Le Codex français de 1908 indique 135°, M. François affirme que le point de fusion est plus bas : 130°.

L'aspirine est *peu soluble* dans l'eau (0,20 % à 10° et à peu près 1 % à 37°) soluble dans 4,5 parties d'alcool, 10 parties d'éther et 26 parties de chloroforme. Les solutions possèdent une réaction acide.

Elle n'est que très lentement décomposée par les acides, par contre les alcalis dilués la dissolvent et la dédoublent rapidement en ses éléments constitutants. Comme elle ne donne pas avec le perchlorure de fer la coloration violette que prend, au contraire, l'acide salicylique en présence de sels ferriques, on peut aisément rechercher à l'aide de cette réaction quel est le temps nécessaire à la libération de l'acide salicylique, lorsque l'aspirine se trouve d'une part en milieu acide et d'autre part en milieu alcalin.

Dreser a pu montrer ainsi que HCl ne décompose en 210 minutes que 0 gr. 0672 d'acide acétylsalicylique tandis qu'une solution alcaline en décompose 0 gr. 396 en deux minutes. La quantité d'aspirine décomposée en milieu acide en deux minutes ne représente donc que la 565^e partie de la quantité décomposée par la solution alcaline; c'est là la propriété chimique fondamentale de l'aspirine. Il en résulte cette conclusion, que *l'aspirine traverse l'estomac*, milieu acide, *sans se décomposer* et qu'elle ne se scinde en ses éléments constitutants qu'en présence du contenu alcalin de l'intestin.

V. — DÉRIVÉS ET SUCCÉDANÉS DE L'ASPIRINE.

1° DÉRIVÉS. — L'aspirine par sa fonction acide libre peut se prêter à de nombreuses combinaisons. Elle donne des acétyls-salicylates minéraux et des éthers qui ne semblent pas avoir sur elle des avantages décisifs.

2° SUCCÉDANÉS DE L'ASPIRINE. — a) *L'acide ortho-*
 COOH
acétylcrésotinique $\text{C}^6\text{H}^3 \begin{matrix} \text{COOC H}^3 \\ \text{CH}^3 \end{matrix}$ (crésospirine), pou-

dre cristalline, peu soluble dans l'eau possède sur l'aspirine l'avantage de ne pas être irritant pour le tube digestif. 1 à 2 grammes par jour en cachets de 0 gr. 50.

b) *L'éther disalicylique de l'acide anhydrométhylène-cuirique* (novaspirine) est prescrit à la dose de 1 à 2 grammes par jour.

VI. — ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE.

1° ABSORPTION ET ÉLIMINATION. — Expérimentalement sur lui-même Dreser constata que vingt-deux minutes après l'ingestion de 1 gr. d'aspirine, on commence à obtenir dans l'urine la réaction violette de l'acide salicylique avec les perchlorures. Une décomposition tout au moins partielle de l'acide acétylsalicylique s'était donc déjà produite.

Douze heures après l'ingestion de l'aspirine, Dreser n'obtint plus avec l'urine la réaction de l'acide salicylique; à ce moment, l'élimination était donc complètement terminée.

Il est à remarquer qu'une portion importante du médicament est absorbée en nature par la muqueuse et se retrouve intacte dans l'urine, fait qui explique les propriétés thérapeutiques spéciales de l'aspirine.

L'aspirine, comme l'acide salicylique, exerce une certaine influence sur les échanges nutritifs. La quantité d'acide

urique excrétée par un sujet qui a absorbé de l'aspirine est toujours, en effet, un peu plus forte que celle qu'il excrète normalement. Dans une communication faite en janvier 1900 à l'Académie de Médecine de Florence, Filippi a exposé une très intéressante étude comparée de l'aspirine et du salicylate de soude.

A la suite d'expériences pratiquées sur des grenouilles, puis sur des lapins, il est arrivé à conclure que l'absorption de l'aspirine est légèrement moins rapide que celle du salicylate de soude, mais la différence n'est que de quelques minutes. L'élimination est au contraire beaucoup plus lente que celle du salicylate. Soixante-dix-sept heures après avoir administré par la voie buccale 3 grammes d'aspirine à un lapin, Filippi a pu obtenir dans l'urine la réaction caractéristique de l'acide salicylique, tandis que, quarante-huit heures après l'ingestion de la même quantité de salicylate de soude, cette réaction disparaissait dans l'urine. Filippi remarqua également que la réaction fournie par l'urine était moins prononcée que celle donnée par la synovie. L'aspirine s'élimine donc de préférence par la surface articulaire.

Cette *lenteur de l'élimination* aussi bien par l'urine que par la synovie, et cette *intensité d'élimination* par le liquide synovial constituent à l'aspirine deux propriétés très importantes au point de vue de son action thérapeutique.

2° DÉCOMPOSITION DE L'ASPIRINE DANS LE TUBE DIGESTIF. — En étudiant les propriétés chimiques de l'aspirine, nous avons vu qu'elle n'était que très lentement décomposée par les acides, nous pouvons en déduire que dans le milieu acide représenté par le suc gastrique il ne sera mis en liberté qu'une très faible quantité d'acide salicylique. Le fait a d'ailleurs été vérifié expérimentalement par Wohlge-muth et, après lui, par Flaeckinger, ce dernier, après avoir fait ingérer à des cobayes 0 gr. 50 d'aspirine, constata que

le suc gastrique ne donnait avec l'hyperchlorure de fer qu'une très légère coloration violette. Cette réaction étant au contraire intense dans le liquide très alcalin qu'est le suc intestinal, trente-cinq minutes après l'ingestion cette réaction pouvait être obtenue, mais trois heures après elle était bien diminuée d'intensité, ce qui montrait qu'une grande partie de l'acide salicylique était déjà passée dans le sang. Les résultats obtenus par Wohlgemuth sont en tous les points semblables.

D'ailleurs, d'après les travaux de Pitini, la décomposition de l'aspirine dans le tube digestif et sa transformation en salicylate et acétate de soude (sous l'influence des alcalis et des enzymes) est partielle, car une partie importante est absorbée en nature par les muqueuses et se retrouve intacte dans les urines, fait qui explique peut-être l'action analgésique spéciale de l'aspirine.

3° ACTION DE L'ASPIRINE SUR LA CIRCULATION. — Si le salicylate exerce une action dépressive sur les muscles cardiaques, l'aspirine par contre *ralentit* le travail du cœur; cette constatation a été faite par Lénier et après lui par Dresser et Filippi au moyen de circulation artificielle effectuée sur des grenouilles et à l'aide d'expériences sur les cœurs de grenouilles isolées. Combemale et Petit, de Lille, ont mesuré avec le spygmomanomètre de Potin la tension artificielle des différents sujets avant et après l'ingestion de 1 gr. d'aspirine.

Voici, contenus dans ce tableau, les résultats auxquels ils sont arrivés :

	AVANT	1 HEURE APRÈS	2 HEURES APRÈS
A	18	presque 19	19
B	17	18	18
C	16	18	18
D	16	16	19
E	19	presque 20	20
F	16	18	18

Le premier sujet était sain, les quatre suivants étant tuberculeux, le dernier était cancéreux. Il y a donc toujours une *légère augmentation* de la tension artérielle dans l'heure et durant les quelques heures qui suivent l'ingestion de l'aspirine.

4° ACTION DE L'ASPIRINE SUR LA RESPIRATION. — A la suite de ses expériences, Chidichinon est également arrivé à conclure qu'à dose thérapeutique et même à dose un peu plus forte l'aspirine est *sans aucune influence* sur la respiration. Pour voir intervenir des troubles respiratoires, il faut soumettre l'animal à des doses toxiques; alors la respiration se ralentit et devient superficielle. Si l'animal succombe, son thorax conserve une phase d'inspiration plus ou moins prononcée.

5° ACTION SUR LES SECRÉTIONS. — C'est un point sur lequel ont insisté Renon et son élève Carré; chez les fébricitants, l'aspirine, même à dose moyenne, amène des sudations, intenses chez les uns, plus modérées chez les autres. Malgré cette sudation, les urines ne sont pas diminuées, elles sont très abondantes, claires, sans albumine provoquée : si elles sont rares et chargées, elles augmentent de quantité et deviennent denses et limpides.

6° ACTION SUR LES MUSCLES. — L'aspirine, suivant Chidichinon, exerce une action caractéristique sur les muscles lisses. Sous son influence, les contractions de l'estomac, de l'intestin, de la vessie, de l'utérus deviennent plus lentes et moins énergiques. Si l'on donne à un animal des doses thérapeutiques, le rythme et la régularité de ses organes ne subissent aucun changement. L'arythmie et l'irrégularité ne surviennent qu'à la suite d'ingestion de hautes doses. L'influence de l'aspirine est la même sur l'utérus à l'état de vacuité, gravis et puerpérale; jamais elle ne provoque la tétanisation. Comparant le salicylate de soude, Chidichinon

a noté que le salicylate de soude ne diminue pas l'énergie de contraction de l'utérus et qu'il ne ralentit ses contractions que d'une façon beaucoup moins marquée que l'aspirine à dose égale.

7° ACTION SUR LA TEMPÉRATURE. — D'après Combenol et Petit, chez l'homme sain l'aspirine n'abaisse pas la température de façon appréciable. De nombreuses expériences ont été faites à ce sujet par Chidichinon qui, lui non plus, n'a jamais observé une modification notable de température avec des doses thérapeutiques. De hautes doses seulement peuvent amener, au bout d'une heure, chez un sujet sain, l'abaissement de 0°3 à 0°4.

Il en est autrement chez les fébricitants. C'est ainsi que S. Bondi, ayant traité des typhiques avec des doses de 0 gr. 25 d'aspirine, a constaté de forts abaissements de température. De même, Roch a montré que, dans la fièvre des phtisiques, 0 gr. 5 à 1 gr. d'aspirine déterminaient *un abaissement notable de la température* pendant deux à trois heures.

8° ACTION SUR LE TUBE DIGESTIF. — Barbour et Thomson, dans leurs expériences sur des souris, ont constaté dans 66 cas sur 69 que l'administration par voie buccale de l'aspirine à dose quotidienne de 300 mgr. par kg. et par jour a produit au bout d'une semaine des *ulcérations gastriques*. La dilution ou l'addition du bicarbonate de Na à l'acide acétylsalicylique ont diminué la sévérité des ulcérations, tandis que le gluconate de calcium, le carbonate et l'oxyde de magnésie étaient sans résultat.

Par voie sous-cutanée, l'aspirine a causé aussi des ulcérations et souvent des hémorragies gastriques.

Par quel mécanisme l'administration parentérale de l'aspirine provoque ces lésions? Barbour et Thomson l'ignorent.

TOXICITE DE L'ASPIRINE

I. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE.

L'aspirine est peu toxique pour les animaux à sang froid. Les poissons immergés dans les solutions d'acide salicylique, de cryogénine et de sulfate de quinine ne survécurent que quelques heures. Les vairons placés dans les solutions d'aspirine et d'antipyrine succombèrent seulement le troisième jour.

Pour les *animaux à sang chaud*, la toxicité de l'aspirine est aussi assez faible. La dose mortelle pour un cobaye est de 1 gr. 5 par kilogramme, suivant Floeckinger. Avec cette dose le pouls ne tarde pas à être petit et rapide; la respiration devient superficielle, alternativement rapide et lente et la mort survient au bout de peu de temps par paralysie du cœur. *A l'autopsie*, on trouve la muqueuse du duodénum et de l'intestin grêle fortement hyperémiee, en certains endroits elle présente des taches ecchymotiques. Les reins sont très congestionnés et les urines contiennent de l'albumine.

II. — ACTION TOXIQUE CHEZ L'HOMME.

Vers la fin du dernier siècle, et au début du siècle présent, les empoisonnements volontaires (*tentatives de suicide*) par les médicaments salicylés et tout spécialement par l'acide salicylique (aspirine) n'ont pas été rares. Voici, par exemple, la statistique des intoxications par l'aspirine rapportée par le docteur Balacz, de Budapest, et qui concerne la capitale hongroise :

	INTOXICATIONS	MORTS
1923	6	0
1924	7	0
1925	111	0
1926	197	1
1927	167	1
1928	128	1
1929	136	1
	752	4

L'intoxication par l'acide acétylsalicylique est considérée comme *peu dangereuse*. Dans la plupart des cas les malades quittent l'hôpital au bout de quelques jours complètement rétablis, mais, après l'absorption ou plutôt résorption d'une grande quantité de l'aspirine, l'intoxication peut prendre des formes sérieuses, voir même mortelles. D'après la statistique citée plus haut, la mortalité serait de 0,53 %. La quantité d'aspirine absorbée dans ces intoxications graves variait entre 5 et 95 grammes, avec une moyenne de 20 à 30 grammes. Notons d'ailleurs qu'à ces doses l'aspirine, par son action un peu irritante sur l'estomac, provoque des vomissements qui permettent l'élimination d'une certaine quantité de la drogue absorbée. Il est donc difficile d'apprécier exactement la quantité de l'acide acétylsalicylique résorbé. Il faut tenir aussi compte de la sensibilité indivi-

duelle au médicament; c'est ainsi que les signes d'intoxication sont apparus dans les cas cités par Golddenner avec 5 grammes d'aspirine, dans celui de Stricker seulement avec 22 grammes, et dans celui de Wathen après l'absorption de 26 grammes.

1° SYMPTOMATOLOGIE. — Pour étudier les effets de l'intoxication par l'aspirine, Floeckinger a absorbé jusqu'à 9 grammes en deux prises successives. La première dose de 5 grammes lui occasionna de la céphalée et des bourdonnements d'oreilles. Une heure après, il absorba la seconde dose de 4 grammes; sa température s'éleva, la fréquence de son pouls s'accrut, et il eut une sensation d'éclairs dans les yeux. Au bout de trente-cinq minutes, ces phénomènes disparurent et il survint de nouveau une violente céphalée et des bourdonnements d'oreilles qui persistaient durant seize heures, puis des sueurs profuses apparurent et tout rentra dans l'ordre.

Les troubles de l'intoxication par l'aspirine se manifestent par la céphalée, bourdonnements d'oreilles, surdité, sensation d'éclairs dans les yeux, brûlures d'estomac, envies de vomir et soif intense; objectivement, on peut constater une rougeur de la face, chaleur de la peau, souvent des sueurs profuses, rapidité et petitesse du pouls (100-140 par minute), la température est légèrement élevée (38°-38°5), la tension artérielle est abaissée, la respiration gênée et profonde.

Dans l'empoisonnement grave on retrouve les signes de l'acidose avec perte de connaissance. La respiration est profonde, d'une fréquence irrégulière (10-44 par minute) du type de Kussmaul, le pouls est petit et accéléré (120-150 par minute), la figure est pâle et le malade « nage dans la sueur ».

Dans le sang on note une anémie hyperchrome avec

leucocytose à lymphopenie relative. La réserve alcaline, dans les cas graves d'intoxication, est sensiblement abaissée. Mais l'acidose n'est quand même pas responsable si l'évolution est fatale. Dans un cas mortel de l'intoxication avec acidose, on est arrivé à alcaliniser l'organisme, l'acétone est disparu complètement des urines, la réserve alcaline est redevenue normale mais le malade est mort par faiblesse du cœur.

Par suite de la déshydratation provoquée par les vomissements et la transpiration, les urines ont une densité élevée. Par la réaction au perchlorure de Fe on peut y retrouver l'acide salicylique déjà une demi-heure après l'absorption de l'aspirine. Dans les cas graves, on note la présence de l'albumine, du sucre, de l'urobiline et de l'acétone. Par l'examen des sédiments, on retrouve des globules rouges et des cylindres.

Si on intervient dans les vingt-quatre heures qui suivent l'absorption de l'aspirine, l'état s'améliore et, cinq à six jours après le début de la maladie, le malade peut quitter l'hôpital. L'albumine, les globules rouges et les cylindres disparaissent habituellement vingt-quatre heures après l'ingestion de l'aspirine. La réaction au perchlorure de Fe dure de cinq à six jours. L'acétone disparaît des urines un ou deux jours avant l'acide salicylique.

Dans les cas mortels, la *faiblesse cardiaque* apparaît dès le lendemain de l'absorption et le malade meurt deux ou trois jours après.

Voici l'observation d'une malade âgée de 25 ans qui est entrée à l'hôpital le 29-10 pour un empoisonnement par l'aspirine.

Antécédents. — La malade n'a jamais été souffrante; pas d'antécédents alcooliques ni vénériens. Bien réglée depuis l'âge de 15 ans. ses dernières règles datent du 26 au 28-10; ce jour même, la malade a absorbé, dans l'intention de se

suicider, 60 comprimés à 0 gr. 50 d'aspirine. Une heure après, elle a ressenti des bourdonnements d'oreilles, surdité, la respiration devint difficile, la malade a vomi, elle a eu soif, elle se plaignait de lourdeurs dans les articulations, d'une céphalée, sa vue est devenue trouble.

Examen au moment de l'admission à l'hôpital (le 29-10).

— La malade, qui est d'une constitution moyenne est un peu sourde, un peu somnolente; elle est tranquille et consciente. Les pupilles réagissent bien à la lumière et à l'accommodation. Peau et muqueuse un peu pâles, la figure seule est rouge, pas d'œdème ni d'exanthème, ni de cyanose. La malade transpire beaucoup, sa température est de 37°4. La langue et la muqueuse buccale sont assez sèches. La respiration est accélérée (32), profonde et bruyante; le temps d'expiration est prolongé. A l'auscultation on entend des râles à la base. Le cœur est normal; la tension artérielle 10,5-8; pouls 132 par minute. L'abdomen est souple. Les réflexes tendineux sont normaux. Pas de Babinski ni d'Oppenheim. La malade vomit souvent. L'examen du contenu stomacal montre la présence d'une grande quantité d'acide salicylique. L'examen des urines : densité 1030; les urines sont claires, à réaction acide; la recherche de : l'albumine : positive; sucre : négative; acétone : positive; pigments et sels biliaires : négative; la réaction au perchlorure de fer est très positive. L'examen du sang : globules rouges : 3.930.000; hémoglobine : 96; V. G. : 1,2; leucocytes : 13.600 (polynucléaires eosino. : 3 %; baso. : 1 %; neutro. : 80 %; monocytes : 2 %; lymphocytes : 14 %).

On institue un traitement par le bicarbonate de soude (20 gr., 3 fois par jour); on administre aussi des cardiotoniques.

Evolution. — 30 octobre : L'état de la malade s'est amélioré, plus de somnolence, mais accès de surdité. La respiration est meilleure, la température s'est élevée à 38°, le pouls 126 par minute. La malade transpire encore beaucoup. Examen des urines : densité : 1.030, réaction acide. La recherche de : l'albumine : positive (Esbach 1/2 0/00); urobiline : positive; sucre : négative; acétone : trace; la réaction au perchlorure de fer : positive. Sédiments : érythrocytes isolés, nombreux cylindres granuleux et leucocytes. Examen du sang : globules rouges 3.480.000, Hg. 90. V. G. 1,29.

1^{er} novembre : Les bourdonnements d'oreilles, la surdité, les troubles visuels, de même que la rougeur de la face

ont complètement disparus. La respiration est redevenue normale. La malade ne transpire plus. T. A. : 12-8; température 37°7, pouls 78. Examen des urines : alb. : trace; la réaction au perchl. : positive. Examen du sang : globules rouges 3.400.000; Hg. 80, V. G. 1,07.

On cesse le traitement.

2 novembre : Température 37°4, la respiration et le pouls sont normaux. La malade se porte bien. Examen des urines : présence de cylindres isolés, la réaction au perchl. de fer est négative. Examen du sang : globules rouges 3.500.000; Hg. 78, V. G. 1,1, leucocytes 5.500.

6 novembre : La malade quitte l'hôpital complètement guérie. On note cependant la persistance d'une légère anémie (gl. rouges : 4.000.000), mais la valeur globulaire est normale.

En somme, une femme de 25 ans a absorbé, dans l'intention de se suicider, 30 grammes d'aspirine. Une heure après sont apparus les signes d'intoxication, sous forme de bourdonnements d'oreille, surdité, dyspnée, vomissements, soif intense. En plus, on a noté des troubles visuels avec sensations d'éclairs dans les yeux. Au début, rougeur de la face, mais pas d'œdème ni d'exanthème; la peau était humide, mais la muqueuse buccale et la langue étaient sèches. La malade a vomi plusieurs fois le jour de l'admission et dans le contenu stomacal on a décelé la présence de l'acide salicylique. La respiration était du type de Kussmaul. Du côté de l'appareil circulatoire on a trouvé une tachycardie avec un pouls régulier; la tension artérielle a été abaissée; à signaler l'élévation thermique qui a duré pendant plusieurs jours. L'examen des reins a permis de constater une lésion rénale (présence de l'albumine, cylindres et une légère et passagère hématurie, cette dernière est apparue seulement le deuxième jour de la maladie) et une atteinte du foie (urobiline). L'examen du sang a permis de constater une anémie hyperchrome avec leucocytose à lymphopénie relative consécutive à l'intoxication. Tous ces troubles ont disparu sans laisser aucune trace.

Les bourdonnements d'oreilles, la surdité et les signes oculaires, manifestations que nous avons retrouvées chez notre malade, sont d'origine centrale, c'est-à-dire que la drogue a agi sur les centres nerveux déterminés (acoustique, visuel, etc...). Nombreux sont les auteurs qui ont décrit d'autres troubles cérébraux à la suite de l'intoxication par l'aspirine; c'est ainsi que Peterson a constaté une agitation motrice, des troubles pupillaires (il les a attribués à une atteinte de l'hypoglosse). Thomson a noté une apathie après l'absorption de l'aspirine; Kunkel et Weckerling ont vu des syncopes; Riess a décrit des délires; Biegel et Schnemacher des « états de nervosité »; Just des troubles d'intelligence, et Zangger a noté des cas de somnolence.

En ce qui concerne *la soif intense* causée par la sécheresse de la muqueuse buccale, elle serait due à la perte en eau de l'organisme à la suite d'une transpiration abondante des intoxiqués par l'aspirine. De cette soif parlent aussi Otto et Peterson, dont les malades transpirent aussi beaucoup les premiers jours.

Les nausées et les vomissements notés par tous les auteurs sont causés par l'action locale de l'aspirine sur la muqueuse gastrique, et non pas, comme on l'avait cru, par l'action sur le centre de vomissement. En effet, les troubles gastriques, qui sont les premiers à apparaître, disparaissent longtemps avant les autres signes d'intoxication et, comme nous l'avons vu dans l'observation précédente, un lavage gastrique a complètement calmé dès le début les troubles gastriques; tandis que les autres signes d'intoxication continuaient leur évolution.

Le symptôme le plus pénible pour le malade et objectivement le plus grave — c'est *la gêne respiratoire*. Pherson a décrit « une respiration profonde et bruyante » avec une fréquence de 40 par minute. Hennenberg a parlé d'une res-

piration lente et stertoreuse entrecoupée par des attaques de dyspnée. Kunkel a noté une respiration ralentie, profonde et haletante; Zangger a enregistré seulement la dyspnée. Dans notre cas, la respiration était *comparable à la respiration du coma diabétique*. Elle était accélérée modérément, profonde par accès, bruyante avec une expiration prolongée. Il est à noter que la respiration, dans l'intoxication par l'aspirine et dans le coma diabétique, peut être rapportée à la même cause. Dans les deux cas, en effet, on note une acidose.

Du côté de l'*appareil circulatoire*, nous avons remarqué une tachycardie assez marquée, et une chute de la tension artérielle. La tachycardie est causée par l'intoxication salicylée, et l'abaissement de la tension artérielle serait due à l'action vaso-dilatatrice de l'aspirine.

Dans notre observation, nous avons noté aussi des signes d'une *atteinte rénale* caractérisée par l'albuminurie, cylindrurie et hématurie passagère). Otto, Petherson, Kunkel, Zangger, Dolckray ont déjà constaté, avant nous, cette atteinte passagère du parenchyme rénal. Otto et Kunkel ont décrit une diurèse qui a été aussi enregistrée dans notre observation au début de l'intoxication.

Comme nous l'avons déjà noté, l'acide acétylsalicylique s'élimine par les urines sous forme de l'acide salicylique où il paraît déjà trente à soixante minutes après l'absorption du médicament. Cette présence de l'acide salicylique dans les urines peut être encore révélée par la réaction au perchlorure de Fe seize jours après l'ingestion de l'aspirine, mais normalement elle cesse d'être positive le sixième jour (Kunkel).

L'aspirine peut aussi provoquer, par son acide salicylique, *des troubles hépathiques*; nous les avons constaté par la présence dans les urines de l'urobiline. A noter que, dans

notre cas, cette insuffisance hépatique est apparue seulement trois jours après l'absorption de l'aspirine.

Pour Krasso, l'*anémie hyperchrome* serait une manifestation constante dans les intoxications par l'aspirine.

On a très souvent noté l'apparition des *exanthèmes* mais il s'agirait plutôt d'un exanthème allergique et que Bouck (1910) a attribué à l'action de l'aspirine sur les protides du sang. Ils apparaissent aussi avec des doses non toxiques du médicament (Otto, Meyer et Hirschberg les ont observés avec trois fois 0,3 gr. d'aspirine) et nous les étudierons dans le chapitre suivant.

Presque tous les auteurs ont observé aussi une *élévation thermique* (Liebermann, Meyer, Baruch, Erb, Kahn, etc...) dans l'intoxication par l'aspirine; elle a été aussi notée dans notre cas. Certains auteurs ont cru à une manifestation d'ordre anaphylactique, mais étant donné l'élévation assez modérée de la température dans ces cas (37°6-38°6) il faudrait plutôt l'attribuer à une atteinte du centre thermique.

En somme, si nous résumons l'ensemble de la symptomatologie à la suite de l'empoisonnement par l'aspirine, nous constatons que ce médicament, absorbé à dose toxique, atteint différents organes et systèmes : *centres nerveux, système neuro-végétatif, appareil circulatoire, appareil urinaire, appareil digestif et foie et enfin le système érythro-leucopoïétique.*

A l'*autopsie* des cas mortels de l'intoxication par l'aspirine, on ne voit pas de grands changements pathogéniques. Jankovitch a noté à Budapest, dans les années 1924-1925, cinq cas mortels. C'est sur ces derniers cas que nous allons nous arrêter brièvement :

« *Premier cas.* — Homme 26 ans, célibataire, jardinier, absorbe, dans l'intention de se suicider, 75 grammes d'as-

pirine dans un litre de vin. Lors de son transport à l'hôpital, sa bouche exhale une odeur d'alcool, ses pupilles sont irrégulières mais pareilles et réagissent bien à la lumière et à la distance, les réflexes tendineux sont diminués d'intensité, le pouls à 108 par minute; on administre un lavage d'estomac, on lui fait absorber par la bouche un purgatif. Le lendemain, il meurt.

Autopsie. — Etroitesse de l'aorte, des points sanguinolents à la plèvre et au péricarde. Dans le cadavre, le sang est resté partout liquide, la vessie est pleine.

Deuxième cas. — Homme, 64 ans, sans profession, se suicide en absorbant 20 gr. d'aspirine. La nuit même, il se trouve mal, vomit à plusieurs reprises de sorte que le matin il faut le transporter à l'hôpital. Là, pendant la matinée, il garde encore sa conscience et se plaint d'une faiblesse générale, mais dans l'après-midi il perd connaissance. Pouls à 110, les pupilles un peu étroites, réflexes diminués; le soir, il meurt.

Autopsie. — Altérations séniles et artério-sclérose, inflammation chronique avec dégénérescence graisseuse de l'épithélium et du cœur. Une hypertrophie de la prostate, rétrécissement de l'uretère. Bien que les altérations constituent en elles-mêmes une cause suffisante pour expliquer la mort, étant donné que nous avons trouvé des points sanguinolents de la grandeur d'une piqûre d'aiguille, disséminés sur la muqueuse stomacale et le péricarde, nous pouvons supposer à bon droit que c'est pourtant l'absorption de l'aspirine qui a causé la mort, car le contenu de l'estomac, les urines, le sang, le tissu conjonctif sous-cutané, le chyle accusaient une forte réaction acide.

Troisième cas. — Femme, 74 ans, a absorbé l'aspirine (quantité inconnue), meurt le lendemain. L'autopsie montre qu'elle souffrait d'artério-sclérose et d'une insuffisance consécutive de l'aorte, mais nous trouvons également des points sanguinolents sur la muqueuse stomacale. L'examen au moyen du papier au tournesol permet de constater que le liquide de la cavité abdominale et du péricarde, ainsi que le chyle et le sang ont produit une réaction acide.

Dans les deuxième et troisième cas, l'expert chimiste à soumis à l'analyse les morceaux de cadavres, et prouvé que ceux du cadavre de l'homme, donnaient une forte réaction

d'acide salicylé, mais sans réussir à isoler à l'état pur une quantité mesurable. Mais parmi les fragments du cadavre de la femme, 0 gr. 04 d'acide salicylé ont pu être prélevés sur 240 gr. du tube digestif.

Quatrième cas. — Femme, 34 ans, absorbe environ 20 grammes d'aspirine dans l'intention de se suicider. Sur quoi elle ne tarde pas à se trouver mal et à vomir. Le médecin appelé prescrit un vomitif et la fait transporter à l'hôpital où l'on pratique le lavage de l'estomac. Après quoi, on la laisse quitter l'hôpital. Quels symptômes se présentèrent ensuite? C'est ce qu'on n'est pas arrivé à établir. Tout ce qu'on sait, c'est qu'elle transpirait très fortement et que le lendemain elle était morte.

A l'autopsie. — Le sang du cadavre est resté partout liquide, des points sanguinolents apparaissent sur la muqueuse de l'estomac et du duodénum. De même, on trouve aussi des points sanguinolents sous l'endocarde du ventricule gauche. La réaction chimique du sang et des urines est acide. On ne trouve d'autres altérations qui puissent expliquer la mort, et c'est pourquoi on doit admettre qu'elle s'est produite sous l'action toxique de l'aspirine. »

Les cas énumérés ci-dessus montrent que l'empoisonnement ne se traduit pas, à l'autopsie, par quelques aspects déterminés ou caractéristiques, mais, qu'il y ait ou qu'il n'y ait pas des altérations anatomo-pathologiques indépendantes de l'empoisonnement, il se présente toujours *des points sanguinolents* tout au moins sur le péricarde et dans l'estomac.

Il se peut que les points sanguinolents de la muqueuse stomacale soient dus en partie à une influence locale irritante et dans une certaine mesure corrosive du médicament. En effet, nous avons vu que l'aspirine, comme les autres préparations salicyliques, se décompose déjà dans l'intestin en acide salicylique, de sorte que les symptômes d'empoisonnement eux-mêmes présentent beaucoup de ressemblance avec l'empoisonnement par l'acide salicylique. Ils ressemblent aussi à ce dernier à ce qu'ils causent une acidose générale. Les liquides examinés donnent tous une réaction acide.

3° TRAITEMENT. — L'aspirine doit être éliminée le plus vite que possible du tube digestif. Comme nous avons noté, une assez grande quantité du médicament reste longtemps inabsorbée dans l'estomac, d'où nécessité d'un lavage gastrique si l'absorption ne dépasse pas 9 à 12 heures.

L'acidose doit être combattue de même que l'insuffisance cardiaque et l'abaissement de la tension artérielle.

Pour combattre l'acidose, l'injectoin intra-veineuse de *bicarbonat de soude* à 4 % donne de bons résultats les injections doivent être répétées plusieurs fois par jour. Le bicarbonate de soude peut aussi être administré par le rectum, et, si le malade ne vomit plus, par la bouche. Pour réhydrater l'organisme par suite de la perte en eau, on recommandera au malade de boire du thé froid. Dans les cas graves, pour éviter la faiblesse cardiaque, il faut envisager la médication cardiotonique.

III. — TROUBLES DE L'ACTION SECONDAIRE.

A la suite de l'ingestion de doses thérapeutiques d'aspirine, on peut observer un certain nombre de troubles qui sont plutôt l'effet d'une action secondaire du médicament que le résultat d'une intoxication vraie. Si impressionnants qu'ils soient, leur gravité est minime, en général, et on y pare aisément au moyen de correctifs donnés à bon escient. *Sueurs abondantes* qu'on pourra éviter en donnant l'aspirine avec une infusion antisudorifique (songe), *légère action dépressive sur la circulation* que l'on combattra par l'association d'un tonicardiaque (caféine), *lipothymie avec sueurs froides, état de dépression neuro-circulatoire*.

HYPERSENSIBILITE A L'ACIDE ACETYL SALICYLIQUE (ASPIRINE)

Parmi les nombreuses manifestations dramatiques et dangereuses de l'*allergie*, il y a les réactions qui surviennent après l'ingestion par des individus hypersensibles de drogues familières et ordinairement dépourvues de toute nocivité. De telles réactions, non seulement peuvent aller à l'encontre des buts qu'on s'est proposé par l'administration du médicament, mais peuvent produire une nouvelle série de symptômes dramatiques qui, dans les cas extrêmes, peuvent être mortels.

L'hypersensibilité aux médicaments de toutes sortes a été reconnue depuis longtemps et les observations des réactions survenant à la suite des drogues, même les plus nouvelles, suivent leur introduction dans l'usage courant. On doit s'attendre cependant à ce que l'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique, à cause de l'usage fréquent et commun de ce médicament soit relativement plus fréquente que l'hypersensibilité aux autres drogues.

Notre travail est basé sur une révision de la littérature et sur l'étude des 32 cas d'allergie à l'aspirine.

Des cas d'empoisonnement par l'acide acétylsalicylique

ne sont pas pris en considération, car il s'agit plutôt de doses excessives que de l'hypersensibilité spécifique.

Dans le dessein de comparaison, nous avons résumé une série de 33 cas d'hypersensibilité à l'aspirine, rapportée par la littérature. Ceux-là ne représentent aucunement la totalité des cas rapportés, mais seulement ceux qui ont été suffisamment détaillés pour les rendre aptes à pouvoir entrer en ligne de compte.

La première observation citée dans la littérature a été celle de Hirschberg qui, en 1902, observa un cas d'urticaire suivant l'ingestion de 1 gramme d'aspirine. Il n'avait pas de conception des maladies allergiques que nous avons aujourd'hui.

I. — ÉTUDE GÉNÉRALE.

1° CIRCONSTANCE. — Nous n'avons pas de connaissance sur les circonstances d'apparition de l'hypersensibilité à l'aspirine dans la population générale. La plupart des cas sont restés inévitablement sans diagnostic, ou n'ont pas été rapportés. Coca a établi que la sensibilité à l'acide acétylsalicylique est la forme *la plus connue* d'allergie médicamenteuse. Il a été aussi reconnu qu'elle est particulièrement fréquente parmi *les asthmatiques*. En donnant 1 gramme d'aspirine à chacun de cent asthmatiques, Van Leeuwen nota des réactions dans seize cas; il a reconnu cependant que ce chiffre était trop élevé en tant que preuve d'hypersensibilité, car ses malades étaient atteints d'asthme sévère. Van Leeuwen estimait cependant que 10 % des asthmatiques sont spécifiquement allergiques à l'aspirine et que le pourcentage est beaucoup plus élevé parmi ceux qui ont un asthme sévère.

2° SEXE. — Il y a une prépondérance bien définie de femmes dans le groupe des malades hypersensibles à l'acide acétylsalicylique. Parmi nos malades il y avait 20 femmes et 12 hommes. Dans les cas réunis dans la littérature, la proportion était de 19 femmes sur 14 hommes. Il semble cependant que cette différence est plutôt une expression de la tendance des femmes à prendre de l'aspirine qu'une différence spécifique dans les sexes.

3° AGE. — Trois de nos malades étaient âgés de 31 à 50 ans. 90 % étaient âgés entre 21 et 60 ans. Les cas tirés de la littérature montrent une distribution similaire. D'un plus grand intérêt encore est l'âge auquel la première réaction a été observée. Une malade était seulement âgée de 10 ans, une autre avait atteint l'âge de 64 ans. Approximativement, 16 du groupe étaient âgés de 21 à 50 ans. Ainsi la sensibilité à l'aspirine apparaît dans l'âge moyen.

4° ANTÉCÉDENTS PERSONNELS ET HÉRÉDITAIRES. — *Allergie.* Parmi 22 de nos malades interrogés, 17 c'est-à-dire 78 % ont donné une histoire des antécédents bien positive des phénomènes allergiques parmi leurs proches parents; 5 n'ont pas eu connaissance d'une telle tendance familiale. Une coïncidence presque identique (12 [80 %] sur 15 malades) était notée par Cooke dans un groupe de malades sensibles à l'aspirine.

La plupart des malades dont les cas sont rapportés par la littérature souffraient de quelque maladie allergique (le plus souvent c'était l'asthme). Dans notre série, tous excepté trois avaient déjà eu un ou plusieurs désordres idiosyncrasiques en plus de leur hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique. De ces trois malades, deux avaient des antécédents familiaux. En somme, dans un groupe de 32 malades, tous, sauf un, avaient des antécédents familiaux ou personnels d'allergie.

Ces faits remettent en vedette le danger potentiel (caché) provenant de l'usage inconsideré du médicament dans les cas où il y a évidence d'une telle maladie.

La difficulté fondamentale dans les cas d'hypersensibilité au médicament ne réside, en effet, pas dans la drogue elle-même, mais dans l'*individu* qui l'a ingérée.

5° TAUX DE LA RÉACTION ALLERGIQUE A L'ASPIRINE. — L'administration d'une tablette d'aspirine à un de ces malades hypersensibles peut avoir pour résultat une ou plusieurs réactions différentes. Pratiquement, on admet le plus couramment que tous les syndromes allergiques, à part l'eczéma se rencontrent en série. *La muqueuse respiratoire, la peau, le tissu conjonctif sous-cutané, les vaisseaux sanguins, le tractus gastro-intestinal* ne sont pas ménagés.

Types de l'allergie après l'ingestion de l'aspirine.

	MALADES	%
Asthme	17	53,0
Urticaire : œdème de Quincke	5	15,0
érythème	2	6,4
Rhinite spasmodique	1	3,2
Urticaire et douleurs gastriques	1	3,2
Asthme et urticaire	2	6,4
Douleurs gastriques et salivation.....	1	3,2
Asthme et rhinite	2	6,4
Asthme et douleurs gastriques	1	3,2
	32	100

Le résumé des manifestations après l'ingestion de l'aspirine est donné dans le tableau. Il est intéressant de noter que cette réaction allergique est habituelle après l'absorption du médicament chez le même individu sans être nécessairement une exagération des symptômes.

6° VITESSE DE LA RÉACTION. — Le temps intervenant entre l'administration de l'aspirine et le début de la réaction est ordinairement court, le temps minimum étant de 10 minutes et maximum de 2 heures. Cela est si frappant qu'il semble que les symptômes survenant en un intervalle de temps plus long que 2 heures ou au plus 3 heures après l'ingestion de l'aspirine ne sont pas probablement dus à une sensibilité allergique vraie au médicament. Les réactions tardives n'ont pas été trouvées dans notre série; 2 malades (6,4 %) ont noté que leurs symptômes (asthme) survenaient presque *immédiatement* après la prise de l'aspirine; 14 malades (44 %) ont noté que les réactions survenaient dans l'espace d'une heure et 2 (6,4 %) notaient que leurs symptômes ne survenaient que *entre une ou deux heures* après l'absorption de l'aspirine. L'intervalle moyen observé était de 32 minutes. Les observations de la littérature s'accordent avec notre expérience. Dans la série de Cooke, les symptômes commençaient de 15 à 20 minutes après l'absorption de l'aspirine.

La vitesse de la réaction variait considérablement avec *le type de réaction*, par exemple l'intervalle moyen entre l'ingestion de l'aspirine et l'installation de l'*asthme* dans 13 cas était de 25 minutes. *La rhinite spasmodique* apparaissait dans un des cas 10 minutes après l'ingestion de l'aspirine. Trois des malades ont ressenti *des crampes abdominales* 55 minutes après l'ingestion du médicament.

L'explication de cette variation de l'intervalle précédant l'apparition de la réaction n'est pas apparente immédiatement.

7° EOSINOPHILIE. — On n'a pas recherché la formule sanguine d'une façon continue dans notre série de cas.

Six formules sanguines ont été faites : deux ont montré l'absence d'eosinophile, trois 2 % d'eosinophile, un 9 % d'eosinophile.

Cooke a trouvé l'*augmentation* de l'eosinophilie dans 10 à 15 % de tous les cas dans lesquels la sensibilité aux anti-pyrétiques était présente.

II. — TYPES DE RÉACTIONS.

1° ASTHME. — C'est la plus fréquente et la plus sérieuse forme de réaction à l'aspirine parmi ceux qui sont hypersensibilisés à ce médicament. Tous les cas mortels d'hypersensibilité à l'aspirine que nous avons retrouvés dans la littérature étaient de ce genre. Van der Veer a cité 24 cas d'asthme mortel consécutif à l'absorption de l'aspirine; dans un de ces cas, il s'est développé une attaque d'asthme qui a duré pendant les trois semaines qui ont suivi l'ingestion de 1 gr. 5 d'aspirine; un autre malade qui présentait le choc immédiatement après l'absorption du médicament, en est mort 5 minutes après. Lamson a rapporté le cas d'une femme asthmatique qui était sensible à l'aspirine et qui, involontairement, a pris une dose de cette drogue au lieu d'une préparation antiasthmatique, et la mort était le résultat du choc. Dysart a rapporté un cas d'asthme dans lequel le malade savait qu'il était sensible à l'aspirine, mais qui néanmoins, délibérément, prit 5 grains de 0,3 gr. de la drogue et qui est mort au bout de 10 minutes. Francis, Ghent et Bullen ont observé un malade qui a eu une mauvaise expérience antérieure avec l'aspirine (attaque d'asthme de 4 jours de durée consécutive à la prise de 1 gr. 5 de la drogue). Quelques semaines plus tard, ayant une sévère attaque d'asthme, le malade a regagné l'hôpital où il était traité auparavant. L'éphédrine, l'épinéphrine, l'amytal et d'autres remèdes lui étaient administrés sans beaucoup d'effet. Quand 10 granulés de 0 gr. 65 d'aspirine lui ont été administrés, le malade est rapidement rentré dans un état de

choc et mourut 30 heures après, malgré tous les efforts de la thérapeutique n'excluant pas l'administration de l'oxygène.

Un fort asthme bronchique est survenu dans 9 cas sur 15 d'hypersensibilité à l'aspirine de la série de Cooke.

En considérant que 10 % des asthmatiques étaient allergiques vis-à-vis de l'aspirine, Van Leeuwen croit que ces malades constituent *un groupe spécial* parmi les asthmatiques (*Aspiringruppe*). Il a noté que presque sans exception ils avaient de l'asthme sévère et étaient sensibles très souvent aux autres médicaments. Il a trouvé que le traitement antiasthmatique y est sans résultat.

Parmi les malades de notre série qui étaient asthmatiques, trois ont constaté que leur première attaque a suivi l'emploi de l'aspirine. Van Leeuwen a aussi examiné deux malades dont la première attaque était consécutive à l'ingestion d'une tablette d'aspirine. Nous avons rencontré 17 cas sur 32 (53 %) d'asthme solitaire, en combinaison avec l'urticaire, la rhinite spasmodique ou des crampes abdominales, il survenait dans cinq cas en plus (15 %). Dans un seul cas de notre série, l'asthme était bénin, dans tous les autres cas il était très sévère accompagné de palpitations, d'une forte dyspnée, d'une toux sèche, d'une dépression. Le malade était pâle au début de l'attaque, puis cyanosé.

La durée de cette réponse asthmatique à l'administration d'aspirine varie de 2 heures à 2 jours. Duke a constaté que la réaction peut durer de plusieurs jours à 2 semaines et plus. Cooke a rapporté un cas où l'attaque s'était prolongée pendant trois semaines; il donne une moyenne de durée de 8 à 36 jours.

Voici l'observation récente d'un malade qui avait une attaque alarmante d'asthme après l'administration de l'aspirine :

Un fermier âgé de 43 ans était asthmatique depuis dix-huit mois. La maladie était survenue après des années de refroidissement et de toux prolongée avec expectoration.

Depuis six mois, le malade a perdu 21 kilos, il avait eu un court épisode eczématisé six ans auparavant. Sa sœur était aussi asthmatique.

Par l'examen physique, on a trouvé les poumons pleins de râles et une respiration rude; dans les deux narines des polypes. Les tests étaient entièrement négatifs après injection intradermique d'antigènes alimentaires. L'examen radioscopique des poumons était négatif.

Le malade avait été envoyé à l'hôpital pour l'ablation des polypes et l'examen des sinus; pendant la nuit avant l'opération, on lui a donné 2 grammes d'aspirine. Il avait pris déjà ce médicament auparavant sans avoir ressenti de mauvais effets dans le passé. Trente minutes après l'ingestion de la drogue, cette fois-ci un asthme très sévère s'est développé avec cyanose et nausées.

Le traitement anti-asthmatique était sans effet. Par l'inspiration d'oxygène seule la coloration s'est améliorée.

La musculature cervicale était contractée, la tête rejetée de côté de façon que la bouche, le pharynx et la trachée constituaient un tube droit. La bouche était ouverte, desséchée et la respiration rude. La situation du malade est devenue alarmante, l'épuisement était évident. Pendant treize heures après l'établissement de l'asthme aigu, on a administré de l'oxygène qui a facilité l'effort de la respiration, mais est resté sans résultat sur l'évolution de la crise. L'amélioration est survenue seulement le lendemain et trois jours après les polypes nasaux ont pu être enlevés. La convalescence de cette opération a été sans ennui.

2° RHINITE SPASMODIQUE. — Des symptômes typiques de rhinite spasmodique survenaient dans 1 cas de notre série comme résultat de la prise par les malades d'aspirine. Elle survenait en combinaison avec l'asthme dans 2 autres cas.

3° URTICAIRE. — Comme réaction de l'ingestion d'aspirine, l'urticaire était d'habitude alarmant. Son apparition

qui suit l'ingestion de ce médicament par des individus hypersensibles a été fréquemment décrite dans la littérature.

Coca pensait que l'aspirine est une des causes les plus communes de *l'urticaire géant* (*œdème de Quincke*). Ajoutons que, parmi nos malades, un avait eu, en plus de l'urticaire, des crampes abdominales sévères; dans deux autres cas, l'asthme s'ajoutait à l'urticaire.

Les malades ont décrit eux-mêmes leurs propres réactions à l'aspirine. Plusieurs ont mentionné le gonflement des lèvres, de la langue et des joues. Un autre malade a décrit son propre visage comme « une terrible apparition » : toute la face était œdématisée, les yeux étaient invisibles, les lèvres gonflées et renversées en dehors.

Hirschberg a rapporté le cas d'un homme qui avait l'urticaire sévère et généralisé avec œdème et congestion nasale suivant l'ingestion d'un gramme de la drogue; quelques heures après des taches rouges sont apparues sur la peau, le cou, la nuque et sur les muqueuses. Un cas semblable a été rapporté par Otto.

On a aussi décrit un rash érythémateux de la face et des bras chez un homme de 32 ans qui résultait ensemble avec cyanose, asthme et œdème de la face de l'ingestion de un gramme d'aspirine.

Reed a rapporté le cas d'un homme de 36 ans qui avait pris 5 grains de 0,3 de la drogue et qui a vomé une demi-heure après; au bout de deux heures et demie, sa figure était devenue œdématisée; la guérison est survenue cinq heures après, mais le jour suivant un érythème papuleux était noté sur son corps. Le malade avait eu, il y a deux ans et demi, les mêmes symptômes.

D'après ces observations, nous pouvons dresser le tableau suivant des manifestations urticariennes :

Les accidents débutent brusquement une heure en moyenne après l'ingestion de l'aspirine, parfois moins, mais toujours précédés de signes banaux d'intolérance. Le premier symptôme est souvent au niveau *du visage et de la nuque* : une sensation de démangeaison cuisante qui per-

siste habituellement pendant toute l'évolution des accidents. D'autres fois, l'éruption est précédée par la gêne respiratoire avec cyanose. Le plus souvent, l'*œdème* et l'*éruption* sont les premiers symptômes. Apparus brusquement, ils s'étendent et se développent avec une rapidité extrême modifiant d'un instant à l'autre la physionomie du malade. Dans quelques cas, l'œdème commence au niveau des mains, mais presque toujours c'est la face qui est la première atteinte; les yeux s'obstruent par gonflement des paupières, la lèvre inférieure pendante gêne la parole. Cet œdème dur envahit rapidement la face et le cou; il se cantonne le plus souvent, mais il peut atteindre les membres supérieurs et même le tronc tout entier.

En même temps peut apparaître l'*éruption*; le plus souvent c'est un érythème foncé atteignant la face et les membres supérieurs; d'autres fois, il couvre tout le corps avec une extrême rapidité, en placards irréguliers de la taille d'une pièce de cinq francs, d'un aspect scarlatinoïde et peut s'étendre jusque sur les membres inférieurs. L'épiderme est gonflé, sec et dur.

D'autres éléments peuvent s'y joindre : souvent des vésicules d'urticaire; plus rarement, des pustules jaunâtres atteignant la dimension d'une pièce de un franc et remplies de liquide séreux.

Les œdèmes atteignent également les muqueuses de la bouche et des voies respiratoires supérieures. La langue, augmentée de volume, remplit la bouche, rendant la parole inintelligible. Du fait de l'œdème laryngé, la respiration s'embarrasse, devenant stertoreuse et à tel point difficile qu'on a pu envisager la nécessité d'une trachéotomie.

Dans la bouche, le pharynx et les fosses nasales s'accumule rapidement un mucus fluide, abondant. Lorsqu'on peut examiner la muqueuse buccale, on voit souvent sur la face

interne des joues, sur le voile et sur la luette des petites taches blanchâtres et dures.

Le malade obstrué, somnolent, accuse quelques vertiges. La température est normale, le pouls en général faible et rapide, les urines peu abondantes souvent troubles avec un peu d'albumine; parfois quelques nausées et vomissements.

L'évolution des accidents est en général bénigne, souvent en quelques heures, en trois jours au plus, tout est rentré dans l'ordre; des vomissements spontanés ou provoqués précèdent souvent de peu la détente. *La guérison* est habituellement totale *sans séquelle*; exceptionnellement, on observe une légère desquamation localisée; dans un cas, Thomson a observé une alopécie transitoire.

4° DOULEURS ABDOMINALES. — Trois de nos malades avaient des douleurs abdominales après l'absorption de l'aspirine qu'ils ont décrit comme de « sévères crampes abdominales ».

Un malade âgé de 45 ans, asthmatique, bronchitique et présentant une rhinite vaso-motrice, a déclaré que quarante-cinq minutes après avoir ingéré l'aspirine par la bouche, il a ressenti un gonflement de l'estomac, des spasmes abdominaux et une sévère attaque d'asthme.

Une autre malade, jeune fille de 20 ans, dont l'histoire personnelle et familiale était négative en ce qui concerne l'allergie, a pris 2 grammes d'aspirine et une heure plus tard elle avait des crampes abdominales accompagnées d'un œdème de la face, de la langue et des doigts. Elle présentait aussi un léger érythème. Ces manifestations ont duré trois heures et demie, seul le gonflement des doigts a persisté douze heures. La malade a usé déjà de l'aspirine auparavant, mais sans effet comparable.

Une troisième malade, femme de 55 ans, avec des antécédents familiaux allergiques positifs, utilisait auparavant l'aspirine avec des résultats assez bons jusqu'au jour où l'absorption de 1 gr. du médicament a été suivie d'urticaire, de crampes abdominales et de salivation.

Le fait que l'œdème est accompagné souvent de douleurs abdominales, peut être considéré comme un support de l'hypothèse que ces douleurs, dans les cas des anaphylaxies, sont dues à l'œdème soit du tractus digestif, soit du péritoine.

Quant à *la salivation*, on pourrait l'expliquer soit par une excitation réflexe des filets nerveux due à l'irritation abdominale, ou bien par une sensibilité particulière des glandes salivaires pour l'aspirine.

5° ANGINE DE POITRINE. — Un type de réaction que nous n'avons pas observé, mais qui est très intéressant :

Shookhoff et Liebermann ont observé trois cas où l'ingestion d'aspirine était suivie d'une *douleur à propagation coronaire typique*, accompagnée d'une baisse de la tension artérielle. L'urticaire s'est développé aussi dans deux de ces cas. Un de ces malades avait reçu de l'aspirine pendant qu'il était en observation, et on a observé des changements *électro-cardiographiques* (prolongation de l'intervalle P.-R. dans la dérivation II, une amplitude marquée de S dans la dérivation III et une inversion de T dans la dérivation III).

III. — DIAGNOSTIC.

Le diagnostic de l'hypersensibilité à l'aspirine est fait d'une manière objective par le malade ou son médecin.

Les réels dangers de réactions à l'aspirine parmi les malades ayant de l'asthme lui donnent beaucoup plus d'importance. Il s'agit chez ces malades de déterminer une telle hypersensibilité par d'autres moyens que l'absorption de la drogue par la bouche.

Le test cutané, malheureusement, est à la fois insuffi-

sant et en même temps dangereux. Cooke a établi que la réaction cutanée positive n'existait pas, excepté dans le cas où l'urticaire est la manifestation clinique de l'hypersensibilité. Van Leeuwen n'a trouvé que très rarement les réactions dermiques à l'aspirine positives chez ses malades asthmatiques sensibles à la drogue par la voie buccale.

D'autres chercheurs se sont élevés contre *les dangers* des tests cutanés particulièrement par la voie intra-cutanée dans les cas où les malades sont hypersensibles à l'aspirine. Cooke a relaté un cas dans lequel une sévère *réaction générale* durant trois jours suivit l'injection intradermique de 0,006 gr. du médicament.

Deux seulement de nos malades étaient testés avec l'aspirine. Dans un des cas, il n'y avait pas de réaction cutanée, chez un malade qui a présenté de l'asthme sévère pendant deux jours qui suivirent l'ingestion de la drogue. Dans l'autre cas, il s'agissait d'un urticaire sévère et la réaction intradermique était très faiblement positive.

Du point de vue purement clinique, une réaction cutanée avec l'aspirine ajoute très peu aux soins et à l'étude du malade que l'on sait être sensible au médicament et le risque, dans ce cas, est plus grand que la valeur du test.

En vue d'éviter ces dangers, Duke a suggéré un procédé très simple. Une petite particule d'aspirine est placée dans la bouche du malade. S'il est allergique à la drogue, des symptômes tels que toux, salivation apparaissent au bout d'une minute. En cas de réaction, on rincera la bouche avec une solution vinaigrée pour faire disparaître les particules restantes d'aspirine. Duke a rapporté des réactions positives par un tel procédé dans trois cas.

Coca n'est pas arrivé à démontrer la réaction de Prausnitz au sérum, des malades sensibles à l'aspirine, bien que certains d'entre eux avaient des réactions cutanées positives.

IV. — TRAITEMENT.

1° Le meilleur traitement pour les malades hypersensibles à un médicament est de l'éviter absolument; mais, malgré les meilleures intentions, ces individus courent le risque de prendre la drogue sans le savoir dans quelque prescription ou spécialité. Widal a conseillé dans des cas pareils la *désensibilisation* par le médicament même qui a causé la réaction allergique. Coca, cependant, estime que cette méthode est inefficace dans les cas qui concernent l'aspirine et Van Leeuwen la croit dangereuse.

2° Le traitement de la manifestation allergique à la suite de l'ingestion de l'aspirine est surtout *symptomatique* et dépend de la nature, ainsi que de la sévérité de la réaction.

Les auteurs américains ont conseillé des injections répétées d'*épinéphrine*. L'injection du *bicarbonate de soude* a donné de bons résultats dans les crampes abdominales.

Pour les malades qui réagissent par une attaque d'asthme prolongé, il sera nécessaire d'employer l'*oxygène*, ou mieux encore le mélange *d'oxygène et d'hélium*. Nous avons déjà noté l'inefficacité du traitement antiasthmatique habituel dans ces cas.

V. — PATHOGÉNIE.

Il serait très intéressant de savoir si l'hypersensibilité à l'aspirine est *congénitale ou acquise*.

Karunarathe rapporte le cas d'un homme de 32 ans qui a pris deux fois seulement de l'aspirine dans sa vie,

les deux fois il ressentit de violentes réactions. Des faits pareils ont déjà été cités par Van Leeuwen. Parmi nos malades, il y en avait quinze qui croyaient avoir eu des réactions à leur première rencontre avec l'aspirine, les autres avaient déjà absorbé le médicament auparavant sans effet pathologique. Pour Cooke, cette allergie était toujours *acquise*. Il croyait que cela arrivait aux sujets qui prenaient une quantité considérable de la drogue et puis sont restés une longue période sans en user. Les histoires de nos malades ne supportent pas cette opinion. Cinq malades disaient qu'ils ont très rarement pris auparavant de l'aspirine, sept autres l'ont employée de temps en temps, par occasion, et les sept autres peut-être plus souvent. D'après nos expériences, nous ne pouvons *ni affirmer, ni infirmer* l'origine héréditaire ou acquise de ces troubles. On ne sait, en effet, pas grand'chose du mécanisme de l'allergie au médicament. Landsteiner et Bouck estiment que de simples corps chimiques peuvent se combiner avec des protéines et former de nouveaux corps ayant des propriétés immunologiques spéciales.

La sensibilité aux drogues est remarquablement *spécifique*. Un sujet qui est sensible à l'aspirine peut prendre impunément des corps voisins : salicylate de méthyle, acide benzoïque, acétate de sodium; il peut cependant ne pas tolérer la quinine, la cocaïne, la morphine, la strychnine...

Il se pourrait que la sensibilité est surtout manifeste pour *le radical* — en ce qui concerne l'aspirine, c'est le groupe acétyl qui serait responsable des manifestations pathologiques.

Une concomitance obscure existe entre la présence des polypes nasaux et la sensibilité à l'aspirine, ainsi 35 % de nos malades avaient des polypes et ce sont ceux qui avaient les crises anaphylactiques les plus fortes.



CONCLUSIONS

1° L'acide acétylsalicylique ou aspirine s'obtient en faisant agir l'anhydride acétique sur l'acide salicylique.

2° L'aspirine se formule en comprimés ou en cachets à la dose de 1 à 3 grammes par jour dans les affections douloureuses et infectieuses.

3° Intoxication :

a) En quantité suffisante, elle peut causer *un empoisonnement mortel*. La dose mortelle est d'environ 20 grammes.

b) L'empoisonnement par l'aspirine n'a pas de symptômes caractéristiques.

c) A l'autopsie des cas mortels, on ne constate pas d'altérations, mais *les hémorragies* de la muqueuse de l'estomac et des séreuses peuvent attirer l'attention. La réaction acide des liquides du cadavre et l'analyse chimique peuvent assurer le diagnostic de l'empoisonnement.

d) Etant donné l'acidose qui apparaît dans l'empoisonnement par l'aspirine, nous devons autant que possible combattre l'intoxication en faisant pénétrer *des alcalis (bicarbonate de soude)* dans l'organisme, non seulement par la voie buccale, mais aussi par toute autre voie possible. Contre la faiblesse cardiaque, il faut administrer *des cardiotoniques*.

4° Hypersensibilité :

a) L'hypersensibilité à l'aspirine est la forme typique de l'allergie médicamenteuse. 32 cas ont été étudiés.

b) Les réactions apparaissent surtout dans les familles allergiques, et pour la plupart chez les femmes.

c) La fréquence d'hypersensibilité aspirinique est surtout importante à noter dans l'asthme et chez les individus qui ont des polypes nasaux.

d) L'asthme, l'urticaire, les crampes abdominales, la rhinite spasmodique sont des réactions communes à l'ingestion de ce médicament. Les attaques d'asthme sont graves et difficiles à traiter (cas de mort).

e) La cuti-réaction ne doit pas être employée pour établir le diagnostic d'hypersensibilité à l'aspirine, car elle est souvent dangereuse.

f) Le meilleur traitement est de recommander à ces malades d'éviter la drogue.

Vu : Le Président de Thèse,
L. TANON.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AGUILERA MARURI, FERNANDEZ ARCHE. — Eritema fijo pigmentaria por la aspirina. (Actas dermo sif. 26; Marçh 1934.)
- ABERCROMBIE P. H. — Poisoning after small doses of aspirin. (Brit. med. Journ. (London), 1911, I.)
- BALACZ. — Über Aspirin Vergiftung. (Medizinische Klinik 26; 7 nov. 1930.)
- BARBOUR et DICKERSON. — (Archives internationales de pharm. et therap., 31 janvier 1938.)
- BOUVET. — Les comprimés d'aspirine. (Bull. de soc. pharm., p. 467, 1921.)
- BERGERET. — Contribution à l'étude de l'aspirine. (Thèse de Lyon, 1907-1908, n° 12.)
- BLAIKIE. — Toxic effect of aspirine. (Lancet, London 1911, II, p. 1094.)
- BOWMAN. — Case of psychosis due of large doses of acetyl salicylic acid. (Journ. Nerv. et Ment. dis. 78; July 1933.)
- BROWN. — Note on a toxic effect of aspirin. (Lancet London, 1911, II, p. 761.)
- DIETZ. — Een geval van idiosynkrasie voor aspirinum. (Nederl. Tijdschr. v. Geneesk, Amsterdam, 1903, p. 1452.)
- DOCKRAY. — Some toxic effects of aspirin. (Brit. med. Journ. (London), 1905, II, p. 1692.)
- DOMMISSEC. — Aspirin idisyncrasi. (South african med. (Capatown), 1913, XI, p. 10.)

- DUKE. -- Aspirin allergy method of testing for aspirin sensit. and method of avoiding aspirin catastrophes. (Journ. Allergy, 4 : 426-427, July 1933.)
- DYSART. -- Death following ingestion of 5 grains of acetyl salic. acid. (Journ. amer. med. assoc. (Chicago), 101, 1933.)
- FLANDIN, RABEAU et UKRAINCZYK. -- 2 cas d'intolérances cutanées à l'aspirine, polymorphisme des lésions. Tests cutanés. (Bull. soc. franç. de dermat. et syph. Décembre 1935.)
- FRANKE. -- Vergiftungserscheinungen nach Aspirin. (Munchener med. Wochenschr. 1903. I. p. 1.299.)
- FRESSINGER. -- Les contre-indications de l'aspirine. (Journ. du Praticien, 1923, p. 74.)
- GENGLAIRE. -- Contribution à l'étude clinique de l'aspirine. (Thèse de Paris 1901-1902, n° 580.)
- GRAHAM. -- Idiosyncrasy to aspirin. (Journ. amer. med. assoc. (Chicago). 1911, p. 261.)
- HITCH. -- Fatal case of poisoning by aspirin. (Journ. Roy. Nav. M. serv. 14, octobre 1928.)
- JANKOVITCH. -- Les empoisonnements morbides par l'aspirine. (Ann. de méd. lég. 10 janvier 1928.)
- KERTI. -- (Wiener Klinische Wochenschr. Décembre 1929.)
- KRANZ. -- Über Hauterscheinungen bei Aspiringebrauch. (Arch. für Derm. und Syph. Wien 1914.)
- KRASSO. -- Über Salicyliure (Aspirin) Vergiftung. (Wien. Klin. Wochenschr. 42; 12 décembre 1929.)
- LAMSON. -- Anthelmintus, some therapeutic and practical considerations on their use. (Journ. amer. med. assoc. (Chicago). 99:107, 9 July 1932.)
- VAN LEEUWEN. -- Signification pathognomonique de l'hypermensibilité à l'aspirine chez les asthmatiques. (Münch. Med. Wochenschr. septembre 1928, p. 1.589.)
- LEGRAND. -- Pour éviter l'action offensante de l'aspirine sur le tube digestif. (Concours médical, 21 juin 1925.)

- LEVENT. — L'aspirine, indications et accidents. (Gazette des Hôpitaux, Paris, 1925, p. 853.)
- LIRON. — Etude chimique, physiologique et clinique sur l'aspirine. (Thèse de Paris, 1900-1901, n° 27.)
- MACHT. — A case of aspirin poisoning. (Med. Record. N. York, 1911, p. 826.)
- MANN. — Aspirinvergiftung mit sekundärer Herzmuskelschädigung. (Med. Klin. 29 : 13 janvier 1933, p. 85.)
- MAYET. — Maladies engendrées par l'aspirine. (Carnet Médical Français, n° 1, juillet 1924.)
- MUNCH. — Das allergisch (idiosynkrasische) larynxödem nebst Bemerkungen über differentialdiagnostische Schwierigkeiten und deren praktische Bedeutung bei gleichzeitigen entzündlichen Erkrankungen der oberen Enftwege anhang einer eigenem Beobachtung vom Aspirin Allergie. (Beitr. zu Anat. Physiol. Path. und Therap. des Ohres. 28 : 18 janvier 1930.)
- NEALE. — Poisoning by aspirin. (The British Med. Journ. 18 janvier 1936, p. 109.)
- POUY. — Mort par l'aspirine. (Toulouse Médical, 15 mai 1924.)
- PRICKMAN et BUCHSTEIN. — Hypersensitivity to acetylsalicylic acid (aspirin). (Journ. amer. med. assoc. (Chicago). 108; 1937, p. 445.)
- REED. — Idiosyncrasy to aspirin (acetylsalicylic acid). Journ. amer. med. assoc. (Chicago). 1914, p. 773.)
- ROLAND. — Un cas d'idiosyncrasie relative à l'aspirine. (Poitou Médical, 1912, p. 97.)
- ROTHFUCHS. — Fall von Aspirinvergiftung. (Münchener med. Wochenschr. 1916, p. 573.)
- SAVY. — Aspirine. (Thérapeutique.)
- SHELBY. — Acute poisoning by five grains of acetylsalicylic acid. (Journ. amer. med. assoc. (Chicago). 1918, p. 1.381.)
- SHOOKHOFF et LIEBERMAN. — Hypersensitiveness to

acetylsalicylic acid expressed by angina pectoris syndrome with and without urticaria. (Journ. Allergy 4; septembre 1933, p. 506.)

SYLLA. — Uber das grosse Aemminutenvolumen mit besonder Berücksicht eines Falles von Aspirin. (Med. Klinik. (Berlin). 31; 1935, p. 314.)

WALLER. — Toxic effect of aspirin. (Lancet (London), 1911, II, p. 916.)

WIDAL et PASTEUR-VALLERY-RADOT. — Anaphylaxie à l'antipyrine. (Presse Médicale, 4 février 1928.)

WIMMER. — Aspirin Intoxikation. (Zeitschr. für Wundärzte und gebur. (Fellbach). 1903, p. 143.)

ZANGGER. — (Toxicologie 1928.)

